

(C) WPI / DERWENT

AN - 1991-128478 [25]
A - [001] 014 028 04- 040 06- 074 075 076 101 147 18& 18- 198 20- 230 231
24- 244 259 336 392 525 575 583 589 645 688 720 722
AP - JP19890201320 19890804
CPY - SATO
DC - A98 B07 D21
DR - 0002-U 0012-U 0076-U 0095-U 1036-U 1117-U 1187-U 1845-U 1849-U 1856-U
1987-U 2044-U
FS - CPI
IC - A61K9/06 ; A61K47/02
KS - 0013 0059 0062 0071 0218 0231 0409 0906 1279 1588 1989 2001 2008 2330
2585 2766
MC - A04-F04 A12-V01 B01-B02 B04-B01B B04-B01C3 B04-B02D1 B04-C02E3 B04-C03
B05-A01B B06-D01 B10-A17 B10-B02F B10-C04C B10-J02 B12-A01 B12-C01
B12-C02 B12-D07 B12-L04 B12-M02B B12-M03 D08-B08
M1 - [01] H7 H714 H721 J0 J011 J1 J171 M210 M212 M262 M281 M320 M423 M431
M510 M520 M530 M540 M782 M903 M904 M910 P923 Q254 R021 V0 V742;
R01845-M
- [02] H1 H100 H121 K0 L8 L814 L834 M423 M431 M782 M903 P923 Q254 R021
V735
M2 - [07] F011 F431 K0 L7 L721 M225 M231 M273 M281 M320 M413 M431 M510 M521
M530 M540 M640 M782 M903 M904 M910 P923 Q254 R021; R04654-M
- [08] G014 G100 H1 H103 H181 J0 J011 J3 J341 M210 M211 M212 M240 M273
M282 M311 M321 M342 M349 M381 M391 M414 M431 M510 M520 M531 M540 M782
M903 M904 M910 P412 P923 Q254 R021; R01117-M
- [09] G013 G019 G100 H6 H602 H608 H642 K0 L2 L240 L299 M280 M315 M321
M332 M342 M383 M391 M414 M431 M510 M520 M532 M540 M640 M782 M903 M904
M910 P220 P923 Q254 Q261 R021; R04764-M
- [10] G000 G650 M280 M320 M415 M431 M510 M520 M530 M541 M610 M782 M903
M904 M910 P420 P923 Q254 R021; R01187-M
- [11] D014 D022 D601 G013 G100 H2 H211 H5 H541 H6 H602 H641 H8 J0 J012
J1 J171 J3 J331 M210 M211 M240 M272 M281 M311 M321 M342 M372 M391 M412
M431 M511 M520 M531 M540 M782 M903 M904 M910 P420 P923 Q254 R021;
R00076-M
- [12] G013 G100 J0 J011 J1 J171 M210 M214 M232 M240 M281 M312 M321 M331
M340 M342 M372 M391 M414 M431 M510 M520 M531 M540 M782 M903 M904 M910
P420 P923 Q254 R021; R01987-M
M5 - [13] M431 M782 M903 M904 M910 P923 Q254 R021 S001 S004 S030 S132 S133
S134 S142 S217 S311 S317 S511 S517 S521 S603 S620 U520; R00012-M
- [14] M431 M640 M782 M903 M904 M910 P923 Q254 R021 S001 S004 S030 S132
S133 S134 S142 S209 S216 S217 S311 S317 S511 S517 S521 S603 S620 T209
T230 T816 U016 U030 U520; R00002-M R14648-M
M6 - [15] M903 P220 P412 P420 P923 Q254 Q261 R021 R280
PA - (SATO) SATO PHARM CO LTD
PN - JP3066612 A 19910322 DW199118 000pp
PR - JP19890201320 19890804
XA - C1991-055314
XIC - A61K-009/06 ; A61K-047/02
AB - J03066612 An ointment contg. a cpd. capable of forming a complex with
polyacrylic acid or its salts, which is contd. in an oil base.
- Pref. the cpd. capable to form a complex with polyacrylic acid or its
salts is metal cpds. (e.g. Mg, Al or Ca salt) or a macromolecular cpd.
(e.g. chitosan or/and polyvinyl pyrrolidone). The oil base is
vaseline, gel-formed hydrocarbon or hydrogenated lanoline. The
ointment comprises 1-30 wt.% of polyacrylic acid or its salts, 1-40
wt.% of chitosan, 1-40 wt.% of polyvinylpyrrolidone, and 0.01-30 wt.%
of polybasic metal salt. The ointment contains medicated components

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平3-66612

⑬ Int.Cl.⁵

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成3年(1991)3月22日

A 61 K 9/06
47/02
47/32
47/38

V 7624-4C
Z 7624-4C
Z 7624-4C
Z 7624-4C

審査請求 未請求 請求項の数 5 (全6頁)

⑮ 発明の名称 口内軟膏

⑯ 特 願 平1-201320

⑰ 出 願 平1(1989)8月4日

⑱ 発 明 者 清 水 俊 人 東京都品川区東大井6丁目8番5号 佐藤製薬株式会社内
⑲ 発 明 者 岡 田 泰 三 東京都品川区東大井6丁目8番5号 佐藤製薬株式会社内
⑲ 発 明 者 森 岡 茂 夫 東京都品川区東大井6丁目8番5号 佐藤製薬株式会社内
⑳ 出 願 人 佐藤製薬株式会社 東京都品川区東大井6丁目8番5号
㉑ 代 理 人 弁理士 田代 蒸 治

明 細 書

1. 発明の名称

口内軟膏

2. 特許請求の範囲

(1) 油性の基剤中にポリアクリル酸又はその塩類と錯体を形成することが可能な化合物とを配合することを特徴とする口内軟膏。

(2) ポリアクリル酸又はその塩類と錯体を形成する化合物が金属化合物であることを特徴とする請求項1記載の口内軟膏。

(3) ポリアクリル酸又はその塩類と錯体を形成する化合物が高分子化合物であることを特徴とする請求項1記載の口内軟膏。

(4) 金属塩が2～3価の多価金属イオンからなる請求項2記載の口内軟膏。

(5) 高分子化合物がキトサン、ポリビニルピロリドンの1種又は2種からなる請求項3記載の口内軟膏。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は口腔内での付着性に優れた軟膏に関し、更に詳しくは基剤中にポリアクリル酸又はその塩類と錯体を形成する化合物を配合することにより、口腔内に付着した軟膏が口腔内の水分を吸収して錯体を形成することにより不溶化して長時間安定に付着し、含有する薬物を徐々に放出して薬効を発揮させる口内軟膏に関する。

(従来の技術)

口腔内の粘膜に付着させることにより口内炎のような粘膜疾患を治療したり口腔粘膜を經由して薬剤を吸収させようとする試みは古くから行なわれている。一般に口腔製剤としてはパッカ剤、トローチ剤、舌下錠、錠剤及びシート型の付着製剤、軟膏剤などが知られている。

例えば特開昭54-41320号にヒドロキシプロピルセルロース及びポリアクリル酸又はその塩類ならびに薬物からなる口腔粘膜付着型の徐放性製剤が開示されている。この製剤は好ましくは2%水溶液粘度(20℃)が特に1000～4000センチポイズのヒドロキシプロピルセルロース、pH7～7.5、

0.2%水溶液粘度(25℃)が特に3600~16500センチポイズのポリアクリル酸又はその塩類ならびに薬物からなる錠剤型の製剤である。

また特開昭57-118511号にはヒドロキシプロピルセルロース及び薬物を含有してなる口腔粘膜付着型の徐放性製剤が開示されている。これはヒドロキシプロピルセルロース好ましくは2%水溶液粘度が特に1000~4000センチポイズを示すものと薬物を含有する緊密な混合物からなる錠剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤などの製剤である。しかし、これら該公報記載の製剤はポリアクリル酸又はその塩類、ヒドロキシプロピルセルロースなどの水溶性高分子化合物が唾液などを吸収して膨潤し粘膜に付着するもので、能力以上の水分を吸収すると短時間で錠剤が溶解したり、口中に拡散して流失してしまう欠点がある。また、剤型が錠剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤などであるため投与部が限定されてしまい、複雑な構造の口腔粘膜への使用や口内炎などの炎症部位の保護、治療には適さず、またこのような剤型では口腔内に異物感を感じるな

て不溶性の錠体を形成させるものに比べると付着力が弱く新規性にも欠ける。以上のような錠剤型の付着製剤のなかには上市されているものもあるが上述したような欠点があり、また付着面積を自由に調整することができず物理的にも脱離しやすい。

またシート状製剤として特開昭60-11630、60-11631号にアクリル酸重合体、カルボキシメチルセルロースナトリウム、薬物を含む薬物層とアクリル酸重合体、カルボキシメチルセルロースナトリウム、グリセリン、金属塩を含む支持体からなる全身、局所に投与できる口腔シート状製剤が、特開昭61-30516号には基剤上にアルギン酸エステル及び薬物含有粘膜接着層を有する粘膜付着シート状製剤が開示されている。しかしながら、これらのシート製剤にも一長一短がある。例えば付着性が十分でなかったり付着性は十分でも水分による膨潤によって脱離しやすい。また製造工程が複雑であるなどの問題があるため現在まで適度な口腔粘膜付着製剤は未だ得られていない。

どの欠点がある。

さらに特開昭59-181218号には平均分子量30万以上のポリエチレンオキサ이드と薬物を含有させてなる口腔投与製剤が開示されている。これも前述した製剤と同様にポリエチレンオキサイドが唾液を吸収して付着するものであり、やはり能力以上の水分を吸収すると流失する欠点がある。

特開昭60-237018号には全組成物中20%以上のカルボキシビニルポリマーに糊料又は増粘剤及び薬物を含有させてなる粘着性、粘着状態持続性及び徐放性の口腔内付着性組成物が開示されている。しかしこれもカルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、メチルセルロース、トラガントガム、キサンタンガムなどの水溶性高分子化合物及び薬物を混ぜて小型の板状、球状、円錠状、楕円状に成型したもので、これは水分吸収の速いポリマーと難溶性のカルボキシビニルポリマーを組み合わせるによりそれぞれの欠点を補うことを利用しただけの製剤であり、本発明のように軟膏を口腔粘膜に塗布した後に水分を吸収し

さらに口腔内付着軟膏としてはミツロウ、プラスチックベースなどにペクチン、ゼラチン、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどを混合したものが上市されているが口腔粘膜への付着性が十分でなく満足すべきものは未だ得られていない。この欠点を改善する方法として特開昭51-38412号にはポリアクリル酸ナトリウムと賦形剤及び薬物の混合物を軟膏剤、パッカ剤に用いる口腔製剤が、特開昭54-35212号にはワセリン、ステロール類、高級脂肪族アルコール及び活性剤を配合した粘膜用乳化性基剤が、また特開昭56-139415号にはカルボキシビニルポリマーの中和物に薬物を配合したゲル状の歯科用鎮痛外用剤が、さらに特開昭58-206534号には150メッシュ以上のペクチンを特定量配合した口腔薬基剤が開示されている。

しかし、ポリアクリル酸ナトリウム、ペクチンなどを配合しただけでは初期の付着力は良好でも水溶性高分子化合物が膨潤、溶解し流失してしまうため持続性に劣る。また乳化性基剤では水溶性高分子化合物を配合したものに比べても付着力、

持続性において劣る。さらにカルボキシビニルポリマーの中和物を用いたゲル状の歯科用鎮痛剤においても同様に付着力が弱いため口腔粘着付着製剤に応用することは難しい。

(発明が解決しようとする問題点)

これら上述の口腔製剤は殆んどが口腔内粘膜の水分を吸収する作用により粘膜に付着するものであり、時間の経過とともに水分吸収能が低下して膨潤、溶解、脱離していく。すなわち付着時間が短くその付着力も弱いなどの問題があり、それを改善するため高分子量の高分子化合物を配合したり(特開昭51-38412号、特開昭57-118511号、特開昭58-206534号、特開昭59-181218号)、2種以上の水溶性高分子化合物を単純に組み合わせることにより溶解時間を遅延させ付着時間を延しているにすぎなかったり(特開昭52-70009号、特開昭54-41320号、特開昭60-116630号、特開昭60-116631号、特開昭60-237018号)、外用剤によく見られるゲル基剤を口腔用に適応しただけの製剤であったり(特開昭56-139415号)、いずれも新

規性、付着性、持続性に劣っており根本的な改善がなされていない。そのため優れた特性を有する粘着付着製剤が強く要望されているのが現状である。

(問題点を解決するための手段)

本発明者らは鋭意研究の結果、上記の従来技術とは異って基剤中に配合されたポリアクリル酸又はその塩類と錯体を形成する化合物が口腔内の水分を吸収し不溶性の錯体を形成しながら口腔粘膜に強力に付着する新しい接着方法を採用した新規な口内軟膏を提供することに成功した。すなわち錯体を形成することにより軟膏基剤自体が不溶化した膜となり、今までのように基剤が膨潤、溶解することがないため脱離を防止することができ、不溶化膜を通して薬物が徐々に放出されることにより徐放性を持たせることに成功した。

本発明の口内軟膏は油性基剤中にポリアクリル酸又はその塩類とキトサン、ポリビニルピロリドン、多価金属塩の1種又は2種以上を配合してなる複合物であり、所望により賦形剤、界面活性剤

さらに難溶性薬物を配合する場合には溶解剤を配合することが可能である。

本発明に使用されるポリアクリル酸又はその塩類としては、いかなる分子量のものでも使用できるが、軟膏が口腔粘膜上の水を吸収し粘膜に付着して錯体を形成する速度を調整するためには、特に100~150万のものが好ましく、ポリアクリル酸又はその塩類と錯体を形成する化合物としてキトサンもいかなる分子量のものでも使用しうるが、特に10~20万のものが好ましい。ポリビニルピロリドンについても同様であり、特に平均分子量4万のものが好ましい。多価金属塩は2~3価であればいかなるものも使用可能であるが、特にマグネシウム塩、アルミニウム塩、カルシウム塩が好ましい。

本発明でいうポリアクリル酸又はその塩類としてはポリアクリル酸単品はもちろんのこと、ポリアクリル酸ナトリウムのような金属塩、メタクリル酸ビニルエーテルモノマーとアクリル酸を共重合したコポリマーを使用することも可能である。

また油性基剤としてはワセリン、ゲル化炭化水素(商品名:プラスチベース(スクイブ社製))、ゲル化グリセリン脂肪酸エステル(商品名:ミグリオールゲル(ダイナミックノーベル社製))、水添ラノリンなどが好ましい。

これらにより製された口内軟膏は口腔粘膜に塗布したさい速やかに粘膜上の水分を吸収し粘膜上に不溶性の錯体を形成することにより含有する薬剤を徐々に放出する。

本発明中に含まれるポリアクリル酸又はその塩類は1~30%、キトサンは1~40%、ポリビニルピロリドンは1~40%、多価金属塩は0.01~30%が好ましく、さらに好ましくはポリアクリル酸又はその塩類は3~20%、キトサンは2~25%、ポリビニルピロリドンは5~25%、多価金属塩は0.05~30%が好ましい。また、ポリアクリル酸又はその塩類に対して錯体の形成可能な化合物の配合割合はキトサン1:0.1~5、さらに好ましくは1:0.3~3、ポリビニルピロリドンは1:0.1~10が好ましく、1:0.5~5

がさらに好ましい。多価金属塩は1:0.01~3が好ましく、1:0.05~3がさらに好ましい。

さらに本発明の口内軟膏は必要に応じて賦形剤、界面活性剤、増粘剤などを配合してもよく、賦形剤として結晶セルロース、カオリン、デキストリン、乳糖、ゼラチン、ペクチン、無水ケイ酸、メチルセルロース等があげられる。また界面活性剤としてはソルビタン脂肪酸エステル、デカグリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油又はこれらの混合物等があげられる。さらに溶解性薬物の溶解剤としては多価アルコール、多価アルコール中鎖脂肪酸エステルなどがあげられる。

本発明で用いられる薬物は、粘膜又は粘膜の炎症部に適応して全身的又は局所的な治療効果及び予防効果の期待しうる薬物であればよく、例としてはリドカイン、塩酸ジブカイン、塩酸テトラカイン等の局所麻酔薬、塩酸クロルヘキシジン、塩化セチルピリジニウム等の口内殺菌薬、アズレン、

インドメタシン、イブプロフェン、メフェナム酸、等の抗炎症薬、消炎鎮痛薬、プレドニゾン、デキサメサゾン、酢酸デキサメサゾン、トリアムシノロンアセトナイド等の消炎ステロイド薬、塩酸メクリジン、ジメンヒドリナート等の鎮痙薬等があげられる。

(実施例)

以下に実施例により本発明をさらに詳細に説明する。

実施例1

プラスチックベース74.5gにポリアクリル酸〔カーボール941 (グッドリッチケミカル社製)〕10g、ポリビニルピロリドン (平均分子量: 40000) 10g、ポリエチレングリコール (平均分子量: 400) 5gおよび水溶性アズレン0.5gを加え、よく混合して口内軟膏100gを得た。

実施例2

プラスチックベース59.5gにポリアクリル酸 (ハイビスワコー105 (和光純薬工業製)) 8g、キトサン (平均分子量: 20万) 12g、結晶セル

ロース15g、ポリエチレングリコール (平均分子量: 400) 5gおよび水溶性アズレン0.5gを加え、よく混合して口内軟膏100gを得た。

実施例3

プラスチックベース59.5gにポリアクリル酸 (カーボール941 (グッドリッチケミカル社製)) 15g、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム20g、ポリエチレングリコール (平均分子量: 400) 5gおよび水溶性アズレン0.5gを加え、よく混合して口内軟膏100gを得た。

実施例4

プラスチックベース67.5gにポリアクリル酸 (カーボール941 (グッドリッチケミカル社製)) 13g、キトサン (平均分子量: 20万) 9g、デキストリン5g、ポリエチレングリコール (平均分子量: 400) 5gおよび塩化セチルピリジニウム0.5gを加え、よく混合して口内軟膏100gを得た。

実施例5

プラスチックベース30g、ワセリン36.5gにポリ

アクリル酸 (ハイビスワコー105 (和光純薬工業製)) 10g、ポリビニルピロリドン (平均分子量: 40000) 13g、結晶セルロース5g、ポリソルベート80 2g、ポリエチレングリコール (平均分子量: 400) 及び塩酸リドカイン0.5gを加え、よく混合して口内軟膏100gを得た。

実施例6

ワセリン63.98gにポリアクリル酸 (カーボール941 (グッドリッチケミカル社製)) 11g、ステアリン酸アルミニウム15g、乳糖5g、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 (ニッコールHC0-60 (日光ケミカル社製)) 2g、およびモノカプリル酸ソルビタン (セフゾール418 (日光ケミカル社製)) 3gおよびデキサメサゾン0.025gを加え、よく混合して口内軟膏100gを得た。

実施例7

プラスチックベース (スクイブ社製) 52.5gにポリアクリル酸ナトリウム20g、メタケイ酸アルミ

ン酸マグネシウム25g、ポリエチレングリコール（平均分子量：400）2gおよびインドメタシン0.5gを加え、よく混合して口内軟膏100gを得た。

参考例1

プラスチックベース44.5gにペクチン6g、ゼラチン10g、カルボキシメチルセルロースナトリウム34g、ポリエチレングリコール（平均分子量：400）5gおよび水溶性アズレン0.5gを加え、よく混合して参考例1の口内軟膏100gを得た。

参考例2

ワセリン56g、プラスチックベース8.5gにペクチン20g、ポリビニルアルコール10g、ポリエチレングリコール（平均分子量：400）5gおよび水溶性アズレン0.5gを加え、よく混合して参考例2の口内軟膏100gを得た。

参考例3

プラスチックベース84.5gにポリアクリル酸（ハイビスワコー105（和光純薬工業製））10g、ポリエチレングリコール（平均分子量：400）

5gおよび水溶性アズレン0.5gを加え、よく混合して参考例3の口内軟膏100gを得た。

得られた口内軟膏を評価するため、付着性試験および薬物の放出性試験を実施した。

試験例1

実施例1、2および参考例1、2、3の口内軟膏を10人のパネラーの口腔粘膜に塗布させ、付着安定性を調査した。結果を第1表に示す。

第1表

剥離時間	剥離人数				
	実施例1	実施例2	参考例1	参考例2	参考例3
1時間以内	0	0	7	9	10
2時間以内	1	1	3	1	0
2～3時間	2	3	—	—	—
3～4時間	4	4	—	—	—
4時間以上	3	2	—	—	—

試験例2

実施例1、2、3および参考例1、2の軟膏剤のそれぞれ5gをセルロースチューブに充填し、放出液には精製水を用いて日局溶出試験法、第2法（パドル法）に準じて操作を行い、水溶性アズレンの放出量を測定した。結果は第1図に示す通りであった。

発明の効果

以上に記述した通り、本発明の口内軟膏は複雑な形状の口腔内粘膜にも長時間優れた付着性を維持し薬物の徐放効果をもたらすと同時に、錠剤、板状などに成型したものと異なり異和感なく投与することができるなど、いままでの口腔用製剤には見られない特徴をもった極めて有用な製剤でありその実用的価値は極めて大である。

4. 図面の簡単な説明

第1図は水溶性アズレンを含有する実施例1、2、3および参考例1、2の放出性試験結果を示すもので長時間にわたる徐放性が確認された。

第1図において—○—は実施例1、—●—は実

施例2、—△—は実施例3、—□—は参考例1、—■—は参考例2を示す。

代理人 弁理士 田代 滋 治

第1図

